

Aus der Universitäts-Frauenklinik Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. R. K. Kepp

Bisherige Ergebnisse mit der Anwendung von Radiogold in der gynäkologischen Strahlentherapie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

vorgelegt von

WOLFGANG HACKEL

aus Nixdorf

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

Gießen 1959

Aus der Universitäts-Frauenklinik

Giessen

Direktor: Prof. Dr. med. R. K. Kepp

Bisherige Ergebnisse mit der Anwendung von Radiogold
in der gynäkologischen Strahlentherapie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig - Universität zu Giessen

vorgelegt von
Wolfgang Hackel
aus
Nixdorf

Giessen 1959

Dekan: Prof. Dr. med. R. K. Kepp

Referent: Priv. Doz. Dr. D. Hofmann

Korreferent: Prof. Dr. med. R. K. Kepp

Tag der mündlichen Prüfung: 30.XI. 1960

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

I. EINLEITUNG

Die Notwendigkeit der Verbesserung
der gynäkologischen Bestrahlungen

II. LITERATURANGABEN

1. Technische Herstellung des Radiogoldes
2. Physikalische Eigenschaften des Radiogoldes
 - a) Kernzerfall
 - b) Nachweis des Isotops
 - c) Halbwertszeit
 - d) Aggregatzustand
 - e) Teilchengröße, Teilchenform
 - f) Optische Eigenschaften des Kolloids
3. Biologische und klinische Eigenschaften des Radiogoldes
 - a) Strahlenbiologische Gewebswirkung
 - b) Lokalisierung, Anreicherung, Fixierung
 - c) Eindringtiefe der Strahlung
 - d) Verseuchungsgefahr
 - e) Applikationsarten
 - f) Dosierung
 - g) Applikationstechnik
 - h) Verträglichkeit, Nebenerscheinungen
4. Klinische Resultate bei der Radiogoldbehandlung des Ovarialcarcinoms (nach Müller)

III. ANWENDUNG DES RADIOGOLDES ZUR
STRAHLENTHERAPIE DES OVARIALCARCINOMS
AN DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK GIESSEN

1. Altersmäßige Zusammensetzung des Krankengutes
2. Behandlungsmethode
3. Stadieneinteilung, Krankengut
4. Therapieerfolge
5. Verträglichkeit, Nebenerscheinungen
6. Schlußfolgerung

IV. VERGLEICH DER BEHANDLUNGSERFOLGE AUS
DER UNIVERSITÄTS-FRAUENKLINIK GIESSEN
MIT DEN ERGEBNISSEN VON MÜLLER

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURVERZEICHNIS

VII. LEBENSLAUF

Die herkömmlichen Methoden zur Applikation von Strahlen

Beim Stand der Gynäkologie vor eineinhalb Jahrzehnten standen für die "klassische" Anwendung ionisierender Strahlen folgende Möglichkeiten zur Verfügung. Die herkömmliche gynäkologische Radiotherapie bediente sich im wesentlichen der Röntgen- und Radiumstrahlen.

Die Anwendung des Radiums erstreckt sich auf die Einlage oder Spickung mit sogenannten Trägern, welche das Radium als Sulfat enthalten. Bei der Spickmethode benutzt man diese Träger in Form von Nadeln, welche in das Gewebe eingestochen werden. Daneben kann man auch Applikatoren, die in Form und Größe den Körperhohlräumen angepaßt sind, in verhältnismäßig engen Kontakt mit dem Herd bringen. In dieser Weise wird das Radium bereits jahrzehntelang in der Gynäkologie verwendet und ist bis heute noch nicht ersetzt worden.

Für die Anwendung der Röntgenstrahlen steht einmal die Methode der Stehfeldbestrahlung zur Verfügung. Darüber hinaus dienen die verschiedenen Formen der Bewegungsbestrahlung als Zielmethoden. Diese Arten der Strahlenapplikation gestatten zwar eine wirksame Bestrahlung von Solitär-tumoren, jedoch ist für die Therapie diffuser Tumoraussaaten eine Homogenbestrahlung erforderlich. Bei über die großen Körperhöhlen versprengten Neoplasmen ist aber eine Homogenbestrahlung nur dann sinnvoll, wenn sie den ganzen Bauch- beziehungsweise Brustraum erfaßt. Dies bringt aber unter den Bedingungen der Tiefenbestrahlung zwangsläufig so hohe Raumdosen mit sich, daß diese vom Patienten nicht vertragen werden. Selbst die heute zusätzlich verfügbaren energiereichen Strahlen, wie sie

durch die Cobaltbombe als Gammastrahlung oder vom Beta-tron in Form energiereicher schneller Elektronen ausgestrahlt werden, vermögen dieses Problem ebenso wie die Röntgenstrahlen nicht zu lösen.

Es bestand also für den Fall der diffusen peritonealen Aussaat maligner Tumoren ein besonderer Bedarf zur Verbesserung der gynäkologischen Bestrahlungen. Es handelt sich in erster Linie um die Behandlung der Bauchhöhlenmetastasen des Ovarialcarcinoms, der Peritonealcarcinosen anderer Genese und der Pleuracarcinosen. Für die Behandlung weiterwachsender oder rezidivierter Ovarialcarcinome muß auf die herkömmlichen Bestrahlungsmethoden verzichtet werden, wenn bereits mit einer bis an die obere Grenze des Verträglichen reichenden Dosis bestrahlt worden ist. Die nochmalige Applikation einer therapeutisch wirksamen Dosis kann dem Patienten meist nicht zugemutet werden. Die Unmöglichkeit der gezielten Einzelbestrahlung ausgedehnter Krebsmetastasen der Bauchhöhle einerseits und andererseits der Umstand, daß bei der Homogenbestrahlung größerer Körperabschnitte eine Grenze der Strahlenverträglichkeit besteht, führten dazu, daß Tumoren der genannten Art praktisch keiner Therapie mehr zugänglich waren.

Beim Pseudomyxoma peritonei, einem morphologisch gutartigen, jedoch klinisch oftmals malignen Tumor, ist die Prognose bei der herkömmlichen radiologischen Behandlung trotz der Gutartigkeit der Geschwulst nicht sehr günstig. Eine hier erforderliche Bestrahlung der ganzen Bauchhöhle läßt sich aber nicht ermöglichen, denn die hierbei zustandekommende Raumdosis würde das Maß des Erträglichen überschreiten(Hofmann).

Für die Behandlung der oben besprochenen Formen gynäkologischer Geschwülste ergab sich also die dringende Forderung nach einer geeigneten Strahlenquelle. Diese sollte die Bestrahlung der gesamten Bauchhöhle beziehungsweise der Pleurahöhle ermöglichen. Einerseits sollte die Eindringtiefe ausreichend sein, um miliäre Aussaaten durchstrahlen zu können, andererseits sollte sie aber nicht so groß sein, daß sie eine allgemeine Strahlenschädigung herbeizuführen imstande gewesen wäre. Die Strahlenquelle sollte möglichst in flüssigem Zustande verfügbar sein, um eine günstige Verteilung auf den peritonealen beziehungsweise pleuralen Serosaflächen zu gewährleisten.

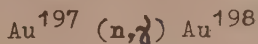
Die künstliche Radioaktivität ist von dem französischen Forscherehepaar Joliot-Curie im Jahre 1934 entdeckt worden. Als der erste Kernreaktor im Jahre 1942 in Tätigkeit gesetzt wurde, leitete er auch für die Medizin eine Epoche neuer Probleme und Erwartungen ein. Nach der erstmaligen künstlichen Herstellung eines Radioisotops wurde im Verlaufe weniger Jahre der klinischen Diagnostik und Therapie durch Weiterentwicklung der künstlichen Strahler ein großer Dienst erwiesen. Unter Isotopen verstehen wir Kerne mit gleicher Ordnungszahl, jedoch verschiedener Massenzahl; sie werden auch durch die Angabe der entsprechenden Massenzahlen voneinander unterschieden. Radioaktive Isotope sind instabile Isotope, die sich nach statistischen Gesetzen unter Aussendung von Korpuskeln (Alpha- und Beta-Teilchen) umwandeln; diese Umwandlung kann von einer Gamma-Strahlung begleitet sein. Über die therapeutische Verwendbarkeit einer künstlich radioaktiven Substanz entscheiden viele Faktoren aus den verschiedenen Disziplinen der Naturwissenschaft. Es gelten somit bestimmte prinzipielle Forderungen, die ein Isotop erfüllen muß, damit es für die Strahlentherapie geeignet ist. Dabei haben im allgemeinen die gleichen Kriterien Geltung, wie sie von Roswit für die Radioisotopenbehandlung maligner Brustraumtumoren aufgestellt worden sind:

1. Rasche und möglichst vollständige Speicherung in den gewünschten Organen.
2. Optimale Halbwertszeit von 14 Stunden bis zu 14 Tagen.
3. Gut überblickbares biologisches Verhalten bezüglich Verteilung, Ablagerung und Ausscheidung.
4. Geeignete Strahlenqualität.
5. Geringe Toxizität.
6. Ständige Verfügbarkeit zu tragbaren Preisen.

Da es gelungen ist, nahezu jedes Element des periodischen Systems radioaktiv zu machen und von vielen Elementen mehrere Isotope bestehen, nimmt es nicht wunder, daß den obengenannten Forderungen ein Großteil der über tausend künstlichen radioaktiven Substanzen nicht gewachsen ist, so daß die Zahl der medizinisch verwendbaren zwanzig kaum übersteigt. Den prinzipiellen Ansprüchen (Roswit) und den speziellen Forderungen (Hofmann), die vom Gynäkologen an ein Isotop für die interne Strahlentherapie gestellt werden müssen, wird in nahezu idealer Weise das künstliche radioaktive Gold gerecht. Günstige Eigenschaften erlauben es, diesen Strahler auf Gebieten der gynäkologischen Radiotherapie zu benutzen, wo sich die "klassischen" Methoden als unzureichend erwiesen haben.

Technische Herstellung des radioaktiven Goldes

Das Radiogold — Au ¹⁹⁸ — wird im Uranbrenner hergestellt. Dieser Prozeß wird durch einen Beschuß von vierundzwanzigkarätigem Feingold mittels langsamer Neutronen bewirkt. Durch die Kernumwandlung entsteht eine Gamma-Strahlung. Der Verlauf dieser Kernreaktion wird folgendermaßen dargestellt: Hinter das Symbol des Ausgangselementes wird dessen Kernladung angeschrieben, in einer Klammer wird zuerst das aufgeschossene Teilchen, nach einem Komma das ausgetretene Teilchen vermerkt; am Schluß steht das entstandene radioaktive Isotop. Die Produktion im Reaktor trägt die Bezeichnung "Neutronen-Gamma-Prozeß".



Bei einem Radioisotop unterscheidet sich also lediglich die Neutronenzahl im Kern von der des stabilen Ausgangselementes, die Zahl der Elektronen ist die gleiche. Die Herstellungsreaktion ist sehr ergiebig und dadurch relativ wirtschaftlich. Neben diesem Produkt künstlicher

Kernumwandlungen wird die Existenz eines natürlichen Radiogoldes unter den verschiedenen Goldisotopen angezweifelt (Gmelin). Die natürliche Aktivität des Goldes soll auf Verunreinigungen mit natürlich vorkommenden radioaktiven Stoffen und auf den Anteil des langlebigen instabilen Isotops Au^{197} ($T_{1/2} = 7 \cdot 10^4 \text{a}$) beruhen, dessen Vorhandensein Roussinow experimentell nachgewiesen hat. Dieses Isotop kann seiner Halbwertszeit entsprechend als praktisch stabil bezeichnet werden. Neben dem Isotop Au^{198} sind vom Gold weitere Isotope mit den Kernladungszahlen 183-189 und 191-203 bekannt. Diese radioaktiven Goldisotope haben Halbwertszeiten von wenigen Sekunden bis zu mehreren Jahren. Schon deshalb und aus anderen Erwägungen ist für die gynäkologische Strahlentherapie nur das Isotop 198 interessant, worauf sich auch die weiteren Ausführungen beziehen.

Die physikalischen Eigenschaften des Radiogoldes

Der Kernzerfall

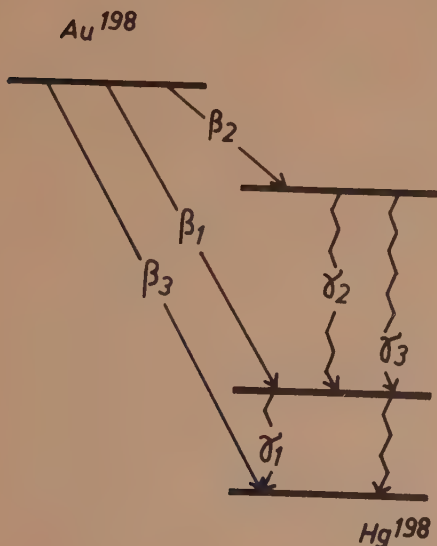
Der Kernzerfall des Radiogoldes führt unter Emission einer Mischstrahlung zu einem stabilen Quecksilbergrundzustand (Hg^{198}). Es sei erwähnt, daß die Firma Siemens & Halske in den zwanziger Jahren ein Patent angemeldet hatte, wonach durch Elektronenanlagerung an Quecksilberkerne analytisch nachweisbare Goldmengen entstehen sollten. Unter Radioaktivität verstehen wir die Eigenschaft der Atomkerne, von selbst, ohne jede äußere Einwirkung, eine Strahlung auszusenden. Die Strahlung des Radiogoldes besteht zu etwa 95 % aus Betastrahlen mit einer Energie von maximal 0,96 MeV und zu etwa 5 % aus Gammastrahlen mit einer Energie von 0,411 MeV (Kepp; Hofmann; Müller; Gmelin).

Bei Allen und Mitarb. ließ sich ein Anteil für Beta-Teilchen in Höhe von 90 % ermitteln; auf die Gamma-Teilchen entfielen die restlichen 10 %. Der Beta-Zerfall bezieht sich vorwiegend auf Emission einer Beta 1-Strahlung. Die entsprechende Verteilung der Beta-Strahlungsintensität ergibt die folgenden Werte:

$$\begin{array}{ll} \beta_1 & - \quad 99 \% \\ \beta_2 & - \quad 1 \% \\ \beta_3 & - \quad 0,01 \% \end{array}$$

Abbildung 1

Zerfallsschema des radioaktiven Goldes



Die Beta-Strahlung wird beim Kernzerfall des Au^{198} zuerst emittiert; erst nach Erreichung eines Zwischenzustandes kommt es zur Aussendung der Gamma-Strahlung. Eine Veranschaulichung dieser Vorgänge vermag das Zerfallsschema von Gmelin zu geben (s.S. 11, Abb. 1).

Der Nachweis des Isotops

Der Anteil der Gamma-Strahlung hat unter anderem den Vorteil der leichten Nachweismöglichkeit des Isotops und dient auch der Feststellung seiner Lokalisation mit dem Zählrohr. Durch diese Eigenschaften werden die Maßnahmen zur Gewährleistung eines ausreichenden Strahlenschutzes erheblich erleichtert (Kepp; Hofmann).

Die Halbwertszeit

Je Zeiteinheit zerfällt bei jedem einheitlichen radioaktiven Stoff ein ganz bestimmter Bruchteil der gerade vorhandenen Kerne, so daß die Menge der noch vorhandenen, nicht umgewandelten Kerne --soweit sie nicht aus anderen Stoffen nachgebildet werden-- jeweils in einer bestimmten Zeit, der Halbwertszeit ($T_{1/2}$), auf die Hälfte absinkt (Franke). Für das Radiogold ist die Halbwertszeit nach verschiedenen Methoden von vielen Autoren ermittelt worden. Gmelin gibt einen Mittelwert von $T_{1/2}$ in Höhe von $2,77 \pm 0,06$ d an. Sämtliche Angaben schwanken in geringen Grenzen um diesen Wert. Diese Zerfallsgeschwindigkeit bedeutet ein Absinken der Aktivität auf unter 10 % nach zehn Tagen und nach achtzehn Tagen auf unter 1 % der Ausgangsaktivität. Diese 65 h - Aktivität des Radiogoldes bedeutet also eine praktisch vollständige Ausstrahlung innerhalb relativ kurzer Zeit. Deshalb spielt bei der Verwendung dieses kurzlebigen Strahlers die Verseuchungsgefahr eine verhältnismäßig geringe Rolle.

Aggregatzustand

Die therapeutische Anwendung des Au^{198} kann in verschiedenen Aggregatzuständen erfolgen. In der Form des festen metallischen Goldes ist sein chemisches Verhalten nahezu indifferent. Das Radiogold verhält sich als ausgesprochenes Edelmetall entsprechend und ist im allgemeinen sehr widerstandsfähig. Das Gleiche gilt für grobdisperse Suspensionen von radioaktivem Goldpräzipitat mit Partikelgrößen von 30-50 μ . Ganz anders kann es sich mit der Erscheinungsform des flüssigen Zustandes verhalten. Das echt gelöste Gold in Form seiner Salze vermag eine beachtliche chemische Reaktionsaktivität zu entfalten (Lewin). Das Streben nach einer geeigneten flüssigen Strahlenquelle führte zur Entwicklung und Anwendung radioaktiver kolloidaler Lösungen, also zum Zustand der heute vorzugsweise gebrauchten Radiogoldform. Es handelt sich um eine fast unmerklich visköse Flüssigkeit. Es ist für die klinische Praxis bedeutungslos, daß die wenigen Stoffe, die mit metallischem Gold in Reaktion treten können, auch auf die Partikel des radioaktiven Goldkolloids einwirken.

Partikelgröße des Goldkolloids

Die Teilchengröße der klinisch verwendeten radioaktiven kolloidalen Goldlösungen scheint nicht ganz einheitlich zu sein. Ihre Ermittlung erfolgt vor allem ultramikroskopisch, wobei sich das Volumen eines Teilchens aus der durch Auszählung im Ultramikroskop ermittelten Teilchenzahl pro Kubikzentimeter und dem dieser Menge entsprechenden Gewicht ergibt. Dadurch können bei günstigen Bedingungen, das heißt bei Sonnenlicht und unter Verwendung eines Immersionsultramikroskopes Ultramikronen bis zu 4 μ sichtbar gemacht werden (Casimir). Andere Verfahren arbeiten auf röntgenographischem und elektronenmikroskopischem Wege; auch mit der Ultrafiltrationsmethode lassen

sich durch Membranfilter brauchbare Werte finden (Gmelin). Die durchschnittliche Teilchengröße wird von Hofmann-Credner im Jahre 1956 mit 3 μ m angegeben. Das heute für die gynäkologische Strahlentherapie an der Universitäts-Frauenklinik Giessen verwendete kolloidale Radiogold hat eine Partikelgröße von etwa 50 μ m. Die Mehrzahl der Autoren nennt Zahlen, die von diesen Angaben nur wenig abweichen. So liegen beispielsweise nach den Angaben von Schwiegl die Größenwerte bei einem pH von 8 zwischen 40 und 80 μ m. Remold und Mitarb. geben für den gleichen Anwendungsbereich die etwas abweichenden Teilchengrößen von 100 bis 400 μ m an. Die Größe der Partikel des kolloidalen Radiogoldes steht in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zum Herstellungsmodus und wird zum Teil je nach Verwendungszweck bewußt variiert, so daß mitunter infolge zu großer Teilchen der kolloidale Charakter aufgegeben wird.

Form der Kolloidpartikel

Bei den radioaktiven Goldhydrosolen lassen sich verschiedene Teilchenformen ermitteln. Die dabei vorherrschende Grundform ist das Oktaeder. Außerdem sind je nach der Standardmethode der Herstellung auch regelmäßige Dreiecke, Sechsecke, Rhomben, Quadrate, Stäbchen oder Plättchen zu finden (Gmelin).

Die Optischen Eigenschaften

Eine Betrachtung der optischen Eigenschaften des kolloidalen Radiogoldes vermag eine Erklärung für das Auftreten verschiedener farblicher Erscheinungen zu geben. Die Farbe des Goldkolloides beruht auf einer spezifischen Lichtabsorption, und ihre Verschiedenartigkeit steht in Abhängigkeit von der jeweiligen Teilchengröße. Diesem ursächlichen Zusammenhang entsprechend sind die folgen-

den Werte experimentell erwiesen und angegeben worden (Gmelin) (s. Tab. 1):

Tabelle 1 Die Beziehung zwischen Partikelgröße und Farberscheinung bei kolloidalen Radiogoldlösungen:

Teilchengröße in μ	Farbe
4,0	gelbrot
7,4	rot
22,8	hochrot, etwas trübe
55,6	violett, in d. Aufsicht ziegelrot
111,0-160,0	blau, in der Aufsicht ziegelrot

Die subjektive Farbempfindung entspricht bei den meist angewandten kolloidalen Lösungen dem Burgunderrot.

Die biologischen und klinischen Eigenschaften des Au¹⁹⁸

Die strahlenbiologische Gewebswirkung

Vorerst sei die strahlenbiologische Gewebswirkung des Radiogoldes erörtert. Sie beruht auf Absorption von Strahlenenergie in den bestrahlten Geweben. Die Strahlenabsorption führt dort, wo die Strahlung ein Atom in einer Zelle trifft, zu einem vorübergehenden Verlust eines Elektrons, das sich mit einem Ion paart (Hamperl). Eine Häufung solcher Ionisationen führt in einer von Strahlungs- und Zellart abhängigen Weise zur Schädigung der entsprechenden Gewebe infolge energetischer Verschiebungen der organischen Bausteine der Zellen. Demnach kann die biologische Wirksamkeit der emittierten Strahlen als eine Funktion der Zahl der pro Gramm Gewebe im Verlauf der Bestrahlung gebildeten Ionen aufgefaßt werden (Schwiegk).

Histologische Untersuchungen über die Auswirkung der erfolgten radiochemischen Effekte bei intracavitärer Radio-goldanwendung sind mehrfach angestellt worden. Es wird von schwersten degenerativen Veränderungen der Carcinomzellen an den Goldablagerungsstellen berichtet, während sich die anderen Zellen der Bestrahlung gegenüber als wesentlich widerstandsfähiger erwiesen (Holzner). Der steile Dosisabfall nähert sich den theoretischen Erwartungen der Klinik; denn auf Grund der Tatsache, daß das Au^{198} vorzugsweise Beta-Strahlen aussendet, beträgt die effektive Eindringtiefe etwa zwei Millimeter (Hofmann). Gerade dies ist für die fast ausschließlich intracavitäre Verwendung des radioaktiven Goldkolloids in der Gynäkologie von außerordentlicher Bedeutung, denn hierdurch wird eine sichere Schädigung beziehungsweise Zerstörung der neoplastischen Aussaat in der Bauchhöhle gewährleistet. Die Degeneration der Carcinomzellen besteht zunächst in Veränderungen des Cytoplasmas; die dann erfolgende Rückwirkung auf den Zellkern kann zu Pyknose, Chromatolyse oder Karyorhexis führen. Durch die Strahlenschädigung werden in Gang befindliche Mitosen nicht zu Ende geführt (Primäreffekt); die Entwicklung neuer normaler Mitosen bleibt aus (Secundäreffekt) (Hamperl). Die schädigende Gewebswirkung ist demzufolge bei jungen und schnellwachsenden Geweben, woraus die meisten mehr oder weniger ausdifferenzierten bösartigen Tumoren bestehen, besonders ausgeprägt.

Lokalisation, Anreicherung und Fixierung des kolloidalen Radiogoldes im menschlichen Körper

Eine Anreicherung und Lokalisierung des radioaktiven Goldkolloids auf metabolischem Wege muß auf Grund seiner Eigenschaften als unmöglich betrachtet werden (Kepp; Müller; Hofmann). Diese Art gerichteter Stoffwechselwirkung läßt sich nur bei sehr wenigen künstlichen

Strahlern im Sinne einer selektiven Radiotherapie ermitteln und ausnützen. Beispielsweise ist diese Möglichkeit bei dem in echter Lösung angewandten Radiojod (J^{131}) zur Behandlung bestimmter Schilddrüsenerkrankungen gegeben (Ferruccio; Hammer; Müller). Ähnliches trifft für das ebenfalls chemisch gelöste radioaktive Phosphorisotop (P^{32}) zu, welches zur Bekämpfung einiger Erkrankungen des hämatopoetischen Systems therapeutisch verwendet wird (Werff). Grundlage jeder "spezifischen Affinität" sind also chemisch-biologische Vorgänge im Stoffwechselgeschehen. Das Au^{198} kommt aber nur in Form metallischen Goldes und vor allem als "falsche" Lösung zur klinischen Anwendung. Das heißt, ihm sind praktisch keine chemischen Eigenschaften gegeben, weil es nicht chemisch gelöst ist und dem Charakter eines edlen Metalles entsprechend nur äußerst träge oder meist gar nicht reagiert. Die Forderung nach dem "Nur-Strahler" unter Ausschaltung der chemischen und biologisch-chemischen Eigenschaften des Goldes kann in flüssiger Form nur durch Verwendung von radioaktiven Goldhydrosolen beziehungsweise mehr oder weniger grobdisperser Suspensionen erfüllt werden. Mit diesen injizierbaren Flüssigkeiten sind außerordentlich vorteilhafte und relativ intensive Lokalisierungen der Radioaktivität zu erreichen. Hierfür sind die anatomischen und funktionellen Beziehungen der Gewebe und Organe von ausschlaggebender Bedeutung. Müller bezeichnet diese Anreicherung, die eine sehr wünschenswerte Selektivität des Verfahrens gewährleistet, als "paraselektive Methode". Die Lokalisation wird auf mechanischem Wege, also durch den jeweils gewählten Applikationsbereich beziehungsweise durch bewußte Bevorzugung einer bestimmten Partikelgröße erreicht (Kepp; Müller; Hofmann). Dieser Verabreichungsmodus wird als "Lokalisierung auf mikromechanischer Basis" (Müller) beziehungsweise als "Injektionsimplantation" (Mitchell) bezeichnet. Diese Paraselektivität ist also als eine bestimmten physikalischen Gesetzen folgende Mikronen-

filterung der radioaktiven Substanz zu betrachten. Demnach wird das biologische Verhalten bezüglich der Lokalisation fast ausschließlich durch mechanische Eigenschaften bestimmt. Je nach der Art der Applikation soll bei der Verwendung des üblichen Goldkolloids ein Beitrag zur Lokalisierung und Anreicherung in mehr oder weniger großem Umfang durch "die Auslösung reaktiver histiocytärer Vorgänge" geleistet werden (Müller). Nach der Injektion erfolgt ein Abtransport des radioaktiven Kolloids in das Retikuloendothelialsystem mit entsprechender Speicherung. Der erwähnten Fixierung des Radiogoldes in den Makrophagen und deren Abtransport in die regionären Lymphknoten ist eine erhebliche therapeutische Bedeutung beizumessen. Diese Verteilung folgt dem Ausbreitungsweg des Tumors beziehungsweise der Tumorzellen (Kepp; Hofmann; Müller; Schwiegk; Holzner; Root). Diese selektive Wirkungsausdehnung der Radioaktivität muß bei der Behandlung von lymphogen sich ausbreitenden Geschwulstarten unbedingt von Vorteil sein. In den Lymphknoten vermag jedoch nur das gesunde Gewebe das Radiogold aufzunehmen, während das vom Carcinom befallene lymphatische Gewebe das radioaktive Material nicht speichert (Kottmeier). Trotzdem kommt es zu einer genügenden Bestrahlung der Carcinomzellen, da das meist noch ausreichend vorhandene gesunde Gewebe derart über die befallenen Lymphknoten verteilt ist, so daß zum mindesten die Möglichkeit zur Zerstörung der Mikrometastasen gegeben ist (Kepp).

Genauere Angaben über die Aktivitätsverteilung in den menschlichen Geweben sind prozentual fünf Tage nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 105 mC Radiogold ermittelt worden (Holzner) (s. Tab. 2, S. 19).

Tabelle 2 Prozentuale Aktivitätsverteilung
im menschlichen Körper:

Peritoneum viscerale	7,74
Peritoneum parietale	7,55
Peritoneale Ca-Metastasen	6,41
Uterus, oberflächlich	1,45
Uterus, tief	0,06
Ovarialtumor, oberflächlich	1,27
Ovarialtumor, tief	0,07
Lymphknoten, retroperitoneal	0,75
Lymphknoten, pelvin	0,52
Milz	0,06
Leber	0,06
Lunge	0,04
Magen, ohne Peritoneum	0,01
Dünndarm, ohne Peritoneum	0,01
Gallenblase	0,01
Dickdarm, ohne Peritoneum	0,02
Pancreas	0,02
Niere	0,01
Nebenniere	0,01
Muskulatur (Bauchwand)	0,02
Haut (Bauchwand)	0,01

Die ersten Werte der Tabelle 2 sind von besonderer Wichtigkeit und geben einen interessanten Einblick in die Vorgänge der Aktivitätsverlagerung nach intraperitonealer Radiogold-Instillation. Bei gleicher Applikationsart werden von Marqués ähnliche Lokalisationen angegeben. Bei der intravenösen Gabe findet sich ein Großteil des radioaktiven Goldkolloids nach schnellem Verlassen der Blutbahn im RES (Root). Dank dieser Eigenschaft liegt es außerhalb der gynäkologischen Indikationen in der Hand des Therapeuten, durch sorgfältige Auswahl der Partikelgröße eine Lokali-

sierung des radioaktiven Substrates auf mechanischer Basis in bestimmte Teile des Organismus zu ermöglichen. So kann man beispielsweise durch Anwendung einer Suspension eines radioaktiven Goldpräzipitates, dessen Partikel einen Durchmesser von 30 bis 50 μ haben, die Bestrahlung bestimmter Lungentumoren mit Erfolg vornehmen. Es kommt nach Verabfolgung durch Herzkatheterismus zur Fixierung des Goldes in den Lungenkapillaren und kleinsten Arteriolen (Rossier; Müller).

Eindringtiefe

Im Gegensatz zur Beta-Strahlung, deren effektiefe Eindringtiefe im Gewebe zwei Millimeter beträgt, durchdringt die Gamma-Strahlung praktisch sämtliche Körperorgane.

Verseuchungsgefahr

Die mit etwa 2,7 Tagen angegebene Halbwertszeit ist nach klinischen Erfahrungen durchaus als optimal zu bezeichnen. Diese Eigenschaft hat den Vorteil, daß man das applizierte Isotop im Körper des Patienten belassen kann, wo es praktisch völlig ausstrahlt. Die Verseuchungsgefahr spielt also bei diesem kurzlebigen Strahler eine relativ geringe Rolle (Hofmann; Kepp). Langlebige Strahler könnten in dieser Weise keine Verwendung finden. Selbst für die Spickung zieht man heute in vielen Fällen kurzlebige radioaktive Isotope den früher verwendeten Strahlern mit viel längerer Halbwertszeit vor. Beispielsweise werden radioaktive Goldkörner oder -drähte zur Ausschaltung der Hypophyse beim metastasierenden Mammacarcinom implantiert (Bauer). Die Kurzlebigkeit des radioaktiven Goldisotops mit seiner geringen Verseuchungsgefahr ist von grundlegender Bedeutung für die therapeutische Anwendung mittels offener Applikationsweisen.

Applikationsarten

Neben der Spickmethode zur Verabreichung des festen Goldes unterscheidet die Klinik im wesentlichen drei Hauptverfahren zur Applikation von radioaktiven Goldhydrosolen.

Intravasculäre Applikation

Die intravasculäre Injektion nimmt in der Gynäkologie gegenwärtig noch einen kleinen Raum ein. Bereits wenige Stunden nach intravenöser Applikation ist ein Großteil des radioaktiven Materials durch das RES, speziell von Leber, Milz und Knochenmark abgefangen und gespeichert. Diese Tatsache wird für die Therapie hepatosplenomegalen Formen von Leukosen und für die Strahlenbehandlung radiosensibler Malignome dieser Organe mit palliativen Ergebnissen ausgenutzt (Fellinger). Die durchschnittliche intravenöse Dosis liegt bei 40 bis 60 mC (Hofmann-Credner). Grobdisperse Suspensionen von radioaktiven metallischen Goldpräzipitaten werden mit einer Partikelgröße von 30 bis 50 μ zur Bestrahlung von Lungentumoren verwendet. Diese Teilchen, die etwa 1000 mal größer als die der Kolloide sind, entstehen durch Adsorption des Radiogoldes an Kohlepartikel. Nach Injektion dieser durch Pektin stabilisierten Aufschwemmung erfolgt fast quantitative Lokalisierung in den Lungen durch "Mikroembolisation" der relativ großen Partikel in den Lungenkapillaren. Die Einspritzung geschieht auf intravenösem Wege oder durch Herzkatheterismus in den rechten Ventrikel oder in eine bestimmte Lungenarterie. Mit dieser Methode (Müller; Rossier) konnte man bei intravasculären Gaben bisher keine brauchbaren Lokalisationen für die Anwendung in der gynäkologischen Radiotherapie erreichen.

Intratumorale Applikation

Die intratumorale Applikation hat auf diesem Gebiet der Bestrahlungsbehandlung mehrfache Verwendung gefunden. Bei der Einspritzung in den Tumor erfolgt eine besonders intensive Aktivitätsverlagerung in das lymphatische Abflußgebiet der Geschwulst. Diese Tatsache veranlaßte Schwiegk die Frage aufzuwerfen, ob bei einem derartigen --zwar wünschenswerten-- Abtransport des radioaktiven Goldkolloids noch genügend Aktivität zurückbliebe, um eine wirksame Bestrahlung des Tumorgewebes zu gewährleisten. Dieserhalb ist von Kanitz und Mitarb. ein Verfahren angegeben worden, wonach das Au¹⁹⁸ bei gleichzeitiger Injektion von Goldchlorid-Chlorwasserstoffsäure ($\text{AuCl}_3 \cdot \text{HCl}$) und Ascorbinsäure am Injektionsort als metallisches Gold ausgefällt und so im Gewebe festgehalten wird. Von Hofmann wird diese Methode als ungünstig bezeichnet, da durch diese Fällung die Abdiffusion der aktiven Substanz in die Lymphbahnen zur Verhinderung einer weiteren Aussaat unmöglich gemacht wird. Aus diesem Grunde hat auch Müller die Anwendung dieses Verfahrens bei inguinalen Lymphknotenmetastasen, sowie beim Vulva- und Urethralcarcinom wieder verlassen. Eine entsprechende ursächliche Bedeutung kommt auch der Tatsache zu, daß die moderne Strahlentherapie für bestimmte Indikationen die Spickung zugunsten der intratumoralen Injektionsimplantation verlassen hat, um die Wirkungsausdehnung des radioaktiven Goldkolloids nutzbar machen zu können (Schwiegk). Bei der intratumoralen Applikation werden zur Erreichung des gewünschten Effektes Aktivitäten von 20 - 40 mC/ccm erforderlich, wobei eine Gesamtmenge von etwa 1 - 5 ccm zur Injektion gelangt (Hofmann; Müller). Über dem infiltrierten Bezirk zeigt sich im weiteren Verlauf nach etwa zwei bis drei Wochen eine starke erosive Reaktion, während es im Tumorbereich zur Erweichung und zur Einschmelzung kommt, die häufig mit einem Durchbruch nach außen endet,

wobei sich das nekrotische Material entleert. Nach weiteren drei bis vier Wochen heilt der Prozeß unter Narbenbildung ab (Kepp; Müller). Es ist beobachtet worden, daß bei der Radiogoldverabreichung in das oberflächlich gelegene Tumorgewebe, also insbesondere bei Metastasen des Vulva-, Urethral- oder Scheidencarcinoms zwar günstige lokale Heilergebnisse erzielbar sind, aber gleichzeitig mit den Heilvorgängen sind multiple und rasche Metastasierungen in die Haut des Unterbauches, der Vulva und der Oberschenkel zur Entwicklung gekommen. Diese Erscheinungen werden als Umleitung der Metastasierung aufgefaßt (Hofmann).

Auch über die parametran Radiogoldinfiltration ist mehrfach berichtet worden. So werden von Sherman und Mitarb. gute Heilungsergebnisse bei einem größeren Beobachtungsgut angegeben. Im allgemeinen werden Hydrosol^e von 1 mC pro ccm benützt und davon 7,5 bis 15 mC je Parametrium injiziert (Sherman und Mitarb.), während Nolan und Mitarb. sogar 25 bis 50 mC pro Parametrium für zulässig halten. Bei derartigen Aktivitätskonzentrationen mit steilem Dosisabfall wird eine ausreichende Homogenisierung der Strahlung im Geschwulstbereich fast unmöglich, und es erwächst außerdem die Gefahr einer Ureterenschädigung, die ernsthafte Nierenfunktionsstörungen nach sich ziehen kann (Hofmann und Clemens). Eine Gewebsinfiltration mit Radiogold ist auch für die präoperative Bestrahlung des Mammacarcinoms eingeführt worden. Nach intra-, retro- und paramammären Injektionen fanden sich sehr wesentliche Konzentrationen des radioaktiven Materials in den regionären Lymphknoten (Müller). Die Methode der intratumoralen Applikation hat also gegenüber der Spickung mit herkömmlichen Strahlern den Vorteil, daß das Isotop infolge seiner günstigen Halbwertszeit nicht wieder aus dem Körper entfernt zu werden braucht und daß die radioaktiven Partikel teilweise auf dem Lymphwege abtransportiert

werden und in die zugehörigen Lymphknoten gelangen, wodurch eine wünschenswerte selektive Bestrahlung des regionären Lymphsystems zustande kommt.

Intracavitäre Applikation

Die weitaus häufigste Art der Anwendung von kolloidalem Radiogold in der Gynäkologie stellt die intracavitäre Verabreichung dar. Dabei führt die Einbringung des Kolloids in die großen Körperhöhlen in erster Linie zu einer Fixierung der Partikel in den Makrophagen an den Oberflächen der serösen Häute und zu deren Abtransport in die regionären Lymphknoten. Die Speicherung erfolgt allerdings nur im gesunden Gewebe, während das carcinombefallene lymphatische Gewebe das radioaktive Isotop nicht aufnimmt (Kottmeier). Die Strahlenwirkung auf die Carcinomzellen ist, wie bereits erwähnt, trotzdem noch erheblich, da "sich in ihrer unmittelbaren Umgebung fast immer noch genügend intaktes Gewebe befindet" (Kepp).

Zwischen den beiden großen Körperhöhlen findet neben dem lymphogenen auch noch ein transdiaphragmaler Transport von radioaktivem Goldkolloid statt (Hofmann-Credner).

Der Vorteil dieser Radiogoldapplikation besteht also nicht nur in einer intensiven internen Elektronentherapie der gesamten Fläche des Bauch- beziehungsweise Brustfells, sondern es ist gerade für diesen wichtigen Anwendungsbereich von besonderem Interesse, daß durch einen vitalen, histiozytär-lymphatisch gesteuerten Prozeß erhebliche Aktivitätsanreicherungen im Bereiche des Netzes, sowie der retroperitonealen beziehungsweise mediastinalen Lymphknoten realisiert werden.

Die intracavitäre Behandlung mit radioaktiven Isotopen ist von Müller in den Jahren 1945 bis 1949 für die

Strahlentherapie gynäkologischer Geschwülste eingeführt worden. Die ersten ermutigenden Ergebnisse sind mit Radiozink (Zn^{63}) in Form unlöslicher Zinksulfidpartikel erzielt worden. Das Verfahren wurde im weiteren Verlauf durch die Einführung des Radiogoldes weitgehend verbessert.

Dosierung

Die Dosisangaben für die intracavitäre Anwendung von Au^{198} sind schwankend. Eine ganz genaue Dosisbestimmung ist bei der praktizierten Art klinischer Anwendung des Radiogoldes kaum erreichbar, da die Verteilung der strahlenden Flüssigkeit vom Therapeuten nur wenig beeinflusst werden kann. Das Kolloid unterliegt vielmehr einer zufallsmäßigen räumlichen Verteilung innerhalb der großen Körperhöhlen (Hofmann); diese ist zum Teil durch die jeweilige Verdrängung von seiten der verschiedenen Bauchorgane und Tumoren bedingt (Hofmann). Die Dosis von 145 mC kolloidalen Radiogoldes entspricht nach J. H. Müller bei intraperitonealer Verabreichung einer wirksamen Elektronendosis von 4000 r an der Oberfläche des Peritoneums, von 6000 r im Netz, 1000 r an den retroperitonealen und mediastinalen Lymphknoten, 1000 r in der Leber, 500 r in der Milz und 100 bis 150 r in der Lunge und im roten Knochenmark; hinzu kommt noch die Gammastrahlung mit etwa 750 r, die das ganze Abdomen durchstrahlt (Müller; Kepp). Die vermutete Streuung in das RES von Leber und Milz ist also zum Vorteil günstigerer Anreicherungen im Bereiche des Tumorausbreitungsgebietes verhältnismäßig gering. Die praktisch angewendete Einzeldosis wurde seinerzeit für die intraperitoneale Applikation von Kepp mit durchschnittlich 100 mC angegeben; diese Behandlung wurde zum Teil nach einigen Wochen wiederholt. Andere Autoren wählen Aktivitäten, die nur unwesentlich von diesen Werten abweichen, so

100 mC (Kent); 120 bis 150 mC (Müller); 125 bis 150 mC (Levis). Zur Strahlenbehandlung des Pseudomyxoma peritonei wird die zweimalige intraabdominale Injektion von je 150 mC Au¹⁹⁸ als therapeutisch wirksam beschrieben (Kepp; Hofmann); diese relativ hohe Dosierung berücksichtigt die Tatsache, daß die gesamte Bauchhöhle von einer betastrahlenabsorbierenden millimeterdicken Pseudomucinschicht bedeckt ist. Für die intrapleurale Applikation werden Einzeldosen von 70 bis 140 mC verwendet (Kepp; Müller). Die Dosierung des radioaktiven Goldkolloids ist in jedem Einzelfalle der Reaktionslage der Patientin anzupassen ! (Kepp)

Applikationstechnik

Die eigentliche Technik der intracavitären Applikation erweist sich bei korrektem Vorgehen als ein für Arzt und Patient weitgehend ungefährliches Verfahren. Für diesen Zweck sind viele verschiedene mehr oder weniger komplizierte Infusionsgeräte beschrieben worden. Für die klinische Praxis ist es vor allem notwendig, daß bei der Injektion ein ausreichender Strahlenschutz des Bedienungspersonals gewährleistet ist. Die Giessener Universitäts-Frauenklinik bedient sich zur Applikation von radioaktiven Goldhydrosolen besonderer Injektions-spritzen, die von einem Bleimantel umgeben sind. Hierdurch ist ein genügender Strahlenschutz gegeben, so daß größere Infusionsapparaturen nicht erforderlich sind. Vor der intraperitonealen Injektion wird ein vorhandener Ascites nahezu vollständig abgelassen und nur eine geringe Menge zur Verdünnung des Radiogoldes im Bauchraum zurückgelassen. Ist hingegen kein Ascites vorhanden, dann wird es erforderlich, gleichzeitig mit dem Kolloid oder davor Physiologische Kochsalzlösung zu injizieren. Durch etwa 200 bis 500 ccm der physiologischen NaCl-Lösung entsteht ein künstliches Hydroperi-

toneum, wodurch eine gleichmäßige Verteilung des kolloidalen Goldes erreicht werden soll. Die Injektion erfolgt in Lokalanästhesie mittels einer dünnen Punktionsnadel. Bei Verdacht auf bestehende Verwachsungen im Bauchraum empfiehlt Hofmann-Credner die Einführung eines dünnen stumpfen Nylonkatheters durch die liegende Punktionsnadel. Dieser Katheter wird etwa 25 cm in die Bauchhöhle vorgeschoben, und durch diesen erfolgt erst die Infusion. Dieses Vorgehen erscheint vor allem nach vorausgegangenen Punktionen, Laparatomien und bei ausgedehnten Tumormassen als besonders empfehlenswert. Nach der Injektion ist es zweckmäßig, noch mehrmals physiologische Kochsalzlösung nachzuspritzen, um den im Instrumentarium verbleibenden Rückstand so klein wie möglich zu halten. Alle mit dem Radiogold in Berührung gekommenen Gegenstände werden an einem strahlengeschützten Ort zum Ausstrahlen aufbewahrt und sind bei häufigerem Gebrauch stets in den gleichen Behältern zu desinfizieren.

Nach der Instillation wird das Fußende des Bettes zeitweise hochgestellt. Die Patientin wird angehalten, sich während der nächsten Tage mehrmals zu drehen. Nach dieser Zeit haben sich durch Flokkulation der radioaktiven Goldpartikel aus der kolloidalen Lösung festsitzende, vorwiegend an Histiocyten gebundene Niederschläge gebildet (Müller). Die schnelle Anlagerung der Goldteilchen an die Serosaflächen wird offenbar, wenn eine Repunktion kurze Zeit nach der Injektion des radioaktiven Goldkolloids erfolgt. Nach einer postinjektionem vorgenommenen Ascitesentnahme läßt sich durch das Zählrohr beweisen, daß der größte Teil der Aktivität im Abdomen (beziehungsweise im Thorax) zurückgeblieben ist, während in der entnommenen Flüssigkeitsmenge nur sehr geringe Aktivitäten nachgewiesen werden können (Hofmann). Diese Tatsache ist von Hofmann geprüft worden (s.Tab.3, S.28).

Tabelle 3

Aktivitätsverteilung auf Körperexsudat
und innere Oberflächen:

Pat.	Verabreichungs- modus; Diagnose	Zeit	Aktivität des Exsudates	Aktivität über der Körperhöhle
J.	intraperitoneal; Peritoneal- carcinose	9.Tg.	1	27
H.	intraperitoneal; Peritoneal- carcinose	9.Tg.	1	21
K.	intrapleural; Pleuracarcinose	5.Tg.	1	20

Daraus geht hervor, daß sowohl bei der intraperitonealen als auch bei der intrapleuralen Applikation von Radiogold das Verhältnis der Aktivitätsverlagerung von der Flüssigkeit zur Körperhöhle zuungunsten der freien Flüssigkeit im Verlaufe weniger Tage mindestens auf 1:20 verändert worden ist.

Bis zum vierten Tage nach intraperitonealer Injektion von radioaktiven Goldkolloiden sind nur etwa 0,13 % der Gesamtdosis im Urin ausgeschieden worden (Oeser), ein Quantum, dessen Elimination für den therapeutischen Effekt bedeutungslos sein dürfte.

Nebenerscheinungen und Komplikationen
nach Au¹⁹⁸-Applikation

Nach der Verabreichung von Au¹⁹⁸ wurden nur sehr selten ernsthaftere Nebenerscheinungen festgestellt. Bezüglich der allgemein guten Verträglichkeit des Isotops sind die Angaben in der Literatur verhältnismäßig einheitlich (Kepp; Hofmann; Hofmann-Credner; Müller; Oeser; Remold u. a.). Das Allgemeinbefinden wird durch die Radiogoldbehandlung kaum beeinträchtigt. Für die Entstehung von unerwünschten Nebenerscheinungen gibt es mehrere Möglichkeiten. Im wesentlichen unterscheiden wir lokale und allgemeine Reaktionen. Die Allgemeinreaktionen können durch Strahlenwirkung bedingt sein. So ist bei der intraperitonealen Applikation mit einer gewissen Strahlenbelastung der Leber zu rechnen, weil die Resorptionsfläche sehr groß ist und das Organ im Pfortaderbereich liegt. Bei der intravasculären Injektion, die in der Gynäkologie praktisch keine Anwendung findet, wäre diese Gefahr jedoch bedeutungsvoller. Bei der Einspritzung in die Bauchhöhle ist vier Tage nach der Injektion die maximale Goldkonzentration im Blut erreicht (Oeser); jedoch sind diese minimalen Aktivitäten ohne schädigende Wirkung. Nach den Angaben der gesamten Literatur ließen sich keine sicheren Anhaltspunkte für das Auftreten von Leberfunktionsstörungen nach intraperitonealer beziehungsweise intrapleuraler Radiogoldapplikation ermitteln. Vereinzelt Mitteilungen über gelegentlichen Anstieg der positiven Serumlabilitätsteste und das Auftreten subikterischer Erscheinungen im Gefolge der Radiogoldverabfolgung haben sich in der Universitäts-Frauenklinik zu Giessen während der letzten zweieinhalb Jahre nicht bestätigen lassen (Hofmann). Trotzdem ist die Kontrolle mit dem Geiger-Müller-Zählrohr ratsam. Bei starken Aktivitätsanreicherungen in Leber oder Milz kann eine

Ausschwemmung dieser Depots durch Periston N versucht werden (Kepp; Hartl). Eine weit größere Strahlenempfindlichkeit als Leber und Milz besitzt das Knochenmark. Diese Tatsache kann möglicherweise zu einer Blutbildungsstörung führen. Verschiedene Autoren berichten über gelegentliche leichte Leukopenien (Müller). Sogar zwei Fälle von Agranulocytose sind beschrieben worden (Müller), deren Entstehung durch Strahlenschaden des hämatopoetischen Systems jedoch von verschiedenen Seiten angezweifelt wird (Kepp; Hartl; Müller). In Anbetracht der Tatsache, daß die Erythrocyten- und Thrombocytenwerte im allgemeinen unbeeinflusst bleiben und mit dem Leukocytensturz eine Eosinophilie (um 10 %) in Erscheinung tritt, wird eine allergische Reaktion auf das Gold ohne Zusammenhang mit der Strahlenwirkung vermutet. Trotzdem ist zu bedenken, daß Botsford und Mitarb. Knochenmarksveränderungen mit Ablagerung von Goldpartikeln nach intraperitonealer Applikation nachweisen konnten. Interessant ist die Tatsache, daß es nach der Verabreichung therapeutischer Dosen kolloidalen Radiogoldes (150 mC) zu einer "signifikanten Erhöhung der Cortisonausschüttung in das Blut und zur vermehrten Ausscheidung von 17-Ketosteroiden in den Harn" kommt (Hofmann-Credner). Diese Wirkung ließ sich nach Einspritzung von inaktivem Goldhydrosol nicht beobachten.

Die Allgemeinreaktionen werden aber nicht nur durch allgemeine Strahlenschädigung hervorgerufen, sondern können ebenso in Form von Vergiftungen durch den Strahler selbst, durch seine Zerfallsprodukte oder auf Grund eines toxischen Eiweißabbaues ursächlich bedingt sein.

Eine allgemeine Giftwirkung durch den Strahler Gold in Form seines Kolloids ist nicht anzunehmen. Man hat dem Golde durch die Erfüllung der Forderung nach einem unlöslich-flüssigen radioaktiven Stoff seine chemischen

und auch seine chemisch-biologischen Eigenschaften genommen. In dieser therapeutisch meist angewandten kolloidalen Form ist das radioaktive Gold auf Grund seines Edelmetallcharakters chemisch indifferent. In der therapeutisch nicht in Frage stehenden echt gelösten Form jedoch weist das Gold eine erhebliche Toxizität auf und führt auf dem Wege des Eiweißerfalls zur Entstehung von Ätzungen, Schorfen und hochgradigem Erythrocytenabfall (Lewin).

Durch die Zerfallsprodukte des Au^{198} könnten, würden sie in nennenswerten Quanten beim radioaktiven Kernzerfall zur Entstehung kommen, Giftwirkungen auf den Organismus ausgeübt werden. Jedoch ist die Menge des bei Beendigung der Strahlung entstandenen stabilen Quecksilbers bei den therapeutisch üblichen Dosen so verschwindend gering, daß ihr keine praktische Bedeutung zukommt (Kepp). Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, daß der Aktivität von einem Millicurie Au^{198} ein Gewicht von $4,1 \cdot 10^{-9}$ g entsprechend ist.

Bedeutungsvoller für die Praxis sind Allgemeinreaktionen, die infolge des durch die Bestrahlung beschleunigten Eiweißerfalls und die Resorption toxischer Zerfallsprodukte zu einer Belastung des Gesamtorganismus führen, die sich als "Strahlenintoxikation" manifestiert (Kepp). Die durch das Radiogold ausgelöste Strahlenkrankheit verläuft milder als bei der üblichen Röntgentiefenbestrahlung, jedoch mit gleicher Symptomatik (Hofmann). Es kommt also nicht zum Bilde des ausgesprochenen "Strahlenkaters" (Kepp; Hofmann; Schwiegk; Müller; Elkins; Hartl). Zum Symptomenkomplex dieser allgemeinen Giftwirkung gehören: Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Unbehagen nach den Mahlzeiten, Aufstoßen, Druckgefühl in der Magengegend, Leibschmerzen verschiedenster Grade, Nausea, eventuell Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen und gele-

gentliche Temperaturanstiege. Einige dieser Symptome erklären sich auch aus der toxisch bedingten Vagotonie, welche sich sekundär infolge der Auswirkung der Eiweißtoxikose auf das vegetative Nervensystem gelegentlich entwickeln kann (Kepp). Alle diese Anzeichen, soweit überhaupt eines oder mehrere in Erscheinung treten sollten, verschwinden in der Regel nach einigen Tagen postinjektionem. Viele Patienten bleiben völlig symptomatenfrei (Hofmann).

Lokal begrenzte Nebenerscheinungen können durch artefizielle Traumatisierung oder durch umschriebene Strahlenwirkung bedingt sein.

Lokale Verletzungen bei der Instillation des radioaktiven Goldkolloids sind relativ selten und spielen eine praktisch untergeordnete Rolle. Trotzdem kann es einmal passieren, daß es zu Infektionen infolge Perforation, oder zu ernsteren Blutungen kommt. Vor allem bei alten Verwachsungen sind Perforationsperitonitiden möglich; dem kann durch die Anwendung des von Hofmann-Credner angegebenen Nylonkatheters entgegengewirkt werden. Gerade bei der möglichen Entstehung solcher Schäden muß mit Sicherheit in die Bauchhöhle injiziert werden; diesem Zweck dient unter anderen das künstliche Hydroperitoneum. Dieses ist gelegentlich durch ein künstliches Pneumoperitoneum ersetzt worden; hierzu wird die Bauchhöhle mit CO_2 angefüllt (Hartl).

Bedeutungsvoller für die Klinik sind Gewebsschäden, die durch eine lokale Strahlenwirkung entstehen, welche sich nicht nur auf die carcinomatös veränderten Zellen beschränkt. Diese Gefahr ist besonders dann gegeben, wenn sich nach intraperitonealer Injektion die Aktivität des Radiogoldes nicht in der freien Bauchhöhle verteilen kann, sondern in einem durch alte Verwachsungen abge-

kapselten Raum oder interstitiell im Gewebe abgelagert. Dies kann in Ausnahmefällen zu ausgedehnten lokalen Nekrosen, Abszessen und Darmfisteln mit zum Teil tödlichem Ausgang führen (Kepp; Hartl). Adhäsionsbildungen im Bauchraum können ihrerseits Folgen vorausgegangener Bestrahlungen sein, denn die lokalen Auswirkungen des radioaktiven Goldzerfalls können außer der erwünschten Zellzerstörung auch bindebewebige Neubildungen nach sich ziehen (Hofmann; Schwiegk; Müller). Bei irrtümlicher Injektion in die Bauchdecken bei besonders starkem Fettreichtum kommt es trotz relativ eng umschriebener Aktivitätsablagerung entgegen den früheren Ansichten keineswegs zur Nekrosebildung in den Bauchdecken (Hofmann). Durch Überschreiten einer Gesamtdosis von 500 mC Au¹⁹⁸ ist es in einem Falle zur Bildung chronischer Oedeme der Bauch- und Rückenhaul gekommen (Schwiegk). Eine "typische Strahlenendangitis" der kleinen Blutgefäße im engeren Bestrahlungsbereich ist angegeben worden (Schwiegk). Fälle von paralytischem Ileus sind sehr seltene Ausnahmen (Kepp). Die von Hofmann angegebene Möglichkeit der Ureterenschädigung nach parametraner Radiogoldinjektion und eine beobachtete "Umleitung der Metastasierung" nach intratumoraler Applikation ist bereits erwähnt worden.

Klinische Resultate nach Radiogoldbehandlung des Ovarialcarcinoms

Eine zahlenmäßige Erfassung und Beurteilung klinischer Resultate, die bei der Behandlung des Ovarialcarcinoms mit kolloidalem radioaktiven Gold erzielt werden können, stößt auf viele Schwierigkeiten. Ganz abgesehen von der Tatsache, daß die Methode der intracavitären Radiogoldinstillation vielfach noch keinen Eingang in die Therapiepläne der Kliniken gefunden hat, sind die wenigen

Veröffentlichungen dieses problematischen Gebietes der Krebsbekämpfung meist ungenau. Die oft "unverbindlichen" und zum Teil zahlenlosen Angaben bedienen sich bis auf Ausnahmen keiner Gruppeneinteilung, aus der die verschiedenen Stadien der Carcinomentwicklung ersichtlich werden. Etwas genauere Aufzeichnungen liegen aus der Universitäts-Frauenklinik Zürich vor (Müller). In einer Veröffentlichung von 1955 werden Behandlungsergebnisse von 114 Fällen an Ovarialcarcinom erkrankter und mit Radiogold behandelter Patienten beschrieben. Die meisten Patienten wurden vor der Instillation operiert und sind neben der Radiogoldbehandlung der üblichen Radium-Röntgen-Therapie unterzogen worden. Der Autor hat eine Einteilung in fünf Stadien vorgenommen. Das Stadium I umfaßt die Fälle von Ovarialcarcinomen, bei welchen eine radikale Entfernung des Tumors erfolgen kann. Von den 21 Patienten dieser Gruppe sind fünf Patienten mehr als 3 1/2 Jahre und vier mehr als 4 1/2 Jahre am Leben geblieben.

Das Stadium II umfaßt alle die Fälle, bei denen das Ovarialcarcinom noch operabel war; metastatische Tumoren der Nachbarschaft können teilweise oder vollständig mitextirpiert werden. Von den 16 Fällen dieses Stadiums lebten noch eine Patientin nach 2 1/2 Jahren, zwei nach 2 3/4 Jahren, eine nach 3 1/2 Jahren und zwei nach 5 1/2 Jahren.

Zum Stadium III gehören alle Fälle von Ovarialcarcinomen mit ausgedehnten Peritonealcarcinosen und Netzmetastasen, wobei der Primärtumor resiziert werden kann. Von den 36 Fällen dieser Gruppe überlebte ein Patient 1 3/4 Jahre, weiter überlebten zwei Patienten noch 3 1/2 Jahre, ein Patient noch 4 1/2 Jahre und einer noch 5 1/2 Jahre.

Das Stadium IV umfaßt Fälle von Ovarialcarcinomen mit inoperablem Primärtumor und metastatischer Peritonealcarcinose.

Das Stadium V entspricht dem Stadium IV; hinzu kommt eine Pleuracarcinose. Von den 41 Patienten der Gruppen IV und V lebten noch zwei nach 1 1/2 Jahren, eine Patientin nach 2 1/2 Jahren, eine nach 2 2/3 Jahren und zwei nach drei Jahren.

Außerdem liegt eine Arbeit vom Jahre 1958 vor, in der Müller seine ersten Fünfjahresresultate veröffentlicht. Obwohl am Ende des Jahres 1954 ein Krankengut von 114 Patienten zur Verfügung stand, beziehen sich die 1958 gemachten Angaben auf "eine nicht ausgewählte Gruppe" von nur 51 Ovarialcarcinompatienten. Die Auswertungen beziehen sich lediglich auf die ersten Fünfjahresresultate des Autors. Das Stadium I dieser Arbeit umfaßt nur einseitige und chirurgisch radikal entfernte Tumoren. Die Stadien IV und V sind zum Stadium IV zusammengefaßt. Die therapeutischen Ergebnisse sind in der Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4 Gegenüberstellung der Halbjahres- und Fünfjahresüberlebenszeiten nach Müller:

Stadium	Nach 6 Monaten Überlebende	Nach 5 Jahren Überlebende
I	100 %	100 %
II	75 %	70 %
III	42 %	40 %

Es ist recht auffallend, daß bei den Angaben von Müller nur sehr geringe Unterschiede im prozentualen Erfolgsanteil zwischen Halbjahresüberlebenszeit und dem Fünfjahresresultat der Stadien I bis III in Erscheinung treten.

Radiogoldbehandlung des Ovarialcarcinoms
an der Universitäts-Frauenklinik Giessen

Im folgenden soll die Radiogoldanwendung zur Behandlung des Ovarialcarcinoms, wie sie an der Universitäts-Frauenklinik zu Giessen vorgenommen wird, erörtert werden. In der gynäkologischen Strahlentherapie stellt die Behandlung des Ovarialcarcinoms mit Radiogold das Hauptanwendungsgebiet dieses Strahlers dar. Zur Ermittlung verwendbarer Vergleichszahlen sind sämtliche an Ovarialcarcinom erkrankten Patienten der Jahre 1954 bis 1958 erfaßt worden. Nur durch die Gegenüberstellung nicht ausgewählter Fälle ist eine brauchbare Grundlage für einen anschaulichen Vergleich gegeben; dadurch wird die Erfolgsrelation der mit und ohne Radiogold behandelten Patienten einer kritischen Beurteilung zugänglich. Große Anteile des Krankengutes befanden sich in einem Alter zwischen 55 und 60 Jahren; ein weiterer Gipfel liegt zwischen 45 und 50 Jahren. Die altersmäßigen Anteile sind aus der Abbildung 2 ersichtlich und weichen von anderen Angaben kaum ab (Abb. 2, S. 37).

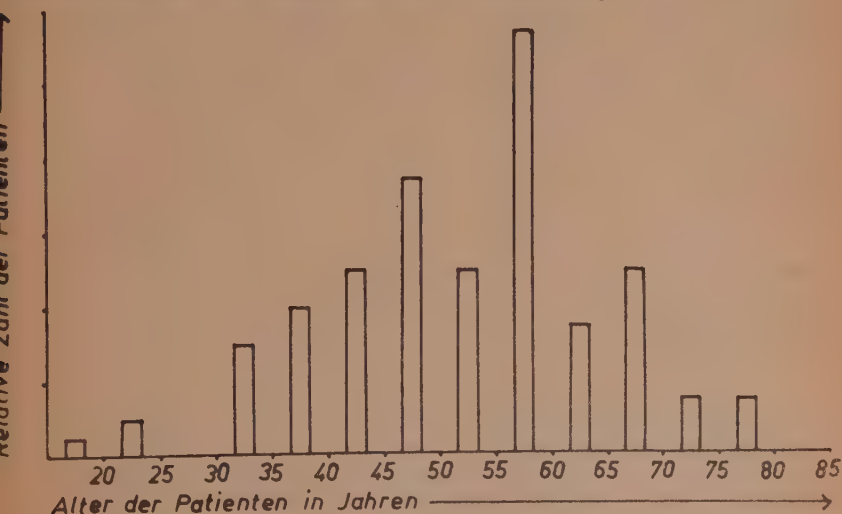
Palliative und besonders kurative Erfolgsangaben, die sich quantitativ äußern, müssen immer dann fragwürdig erscheinen, wenn bei ihnen die zahlenmäßige Aussage auf Grund einer Auswahl der Fälle zustande gekommen ist. Ganz anders verhält es sich bei der routinemäßigen Radiogoldanwendung, wobei ein erfaßbarer Erfolgsquerschnitt erzielt werden kann, der gewissermaßen der objektiven Selbstkontrolle unterworfen ist. An der Frauenklinik Giessen werden seit dem Herbst 1956 alle Ovarialcarcinomfälle ohne Auswahl der Radiogoldbehandlung unterzogen. Die Verabreichung von kolloidalem Au¹⁹⁸ hat auch nach radikaler Operation oftmals keinen prophylaktischen Charakter, sondern ist meist als kurative Maßnahme zu betrachten. Wenn man bedenkt, daß Elkins und Mitarb.

bei 50 % aller operablen Ovarialcarcinom-Patientinnen Tumorzellen in der Spülflüssigkeit des Peritoneums gefunden haben, muß auch nach radikalsten Operationen mit einer noch unsichtbaren Mikrostreue gerechnet werden. Darum ist die allgemeine und routinemäßige Radiogoldanwendung bei der Behandlung des Carcinoma ovarii zu fordern.

Abbildung 2

Altersmässige Anteile der an Ovarial-Carcinom erkrankten Patienten während der Jahre 1954-1958

Sämtliche Fälle mit und ohne Au¹⁹⁸-Behandlung



Behandlungsmethode

Bei feststehender Diagnose sowie bei jedem begründeten Verdacht auf Ovarialcarcinom wird an der Universitäts-Frauenklinik Giessen operiert, wobei die Radikaloperation mit Totalexstirpation des Uterus und beider Adnexe sowie weitestgehende Entfernung des Tumorgewebes angestrebt wird. Bei einseitigem Ovarialcarcinom ist auch das makroskopisch unverdächtig erscheinende Ovar unbedingt mit zu entfernen, da es auf Grund einer gleichzeitigen multizentrischen Entstehung des Primärtumors ebenfalls maligne entartet sein kann. Nach der Operation wurden bisher im allgemeinen zwei Radiogoldbestrahlungen zu je 100 (bis 120) mC vorgenommen. Neuerdings beträgt die verabfolgte Einzeldosis 150 mC. Ein dieser Aktivität entsprechendes Quantum des radioaktiven Goldkolloids wird nach der oben beschriebenen Instillations-technik nach einem Zeitraum von etwa zwei Wochen post operationem appliziert; nach weiteren drei Wochen erfolgt eine zweite Gabe in gleicher Dosierung. Müssen bei der Operation größere Tumoren zurückbleiben, dann wird das radioaktive kolloidale Gold zunächst intratumoral injiziert, danach erfolgt im Abstand von 10 bis 14 Tagen die übliche intraperitoneale Applikation. Nach der Radiogoldbehandlung folgt in der Regel nach einer Zeit von etwa sechs Wochen die "klassische" Radium-Röntgen-Bestrahlung.

Stadieneinteilung

Eine zuverlässige analytische Beurteilung der therapeutischen Resultate ist nur möglich, wenn eine klare Gruppeneinteilung des Krankengutes vorgenommen wird. Die Einteilung erfolgt auf Grund des jeweiligen Entwicklungsstandes des Ovarialcarcinoms und richtet sich dementsprechend nach der möglichen Operabilität.

Stadium I

Zu dieser Gruppe gehören alle Fälle von Ovarialcarcinom, die radikal operiert werden können; bei diesem Stadium lassen sich unter der Operation keine makroskopisch sichtbaren und bei Betastung fühlbaren Metastasen feststellen. Diese Gruppe umfaßt insgesamt 41 Fälle.

Stadium II

Diese Gruppe umfaßt alle die Fälle, die nicht mehr radikal operiert werden können, da bereits Metastasierungen vorliegen. Hierzu gehören insgesamt 42 Patienten.

Stadium III

Die Patienten dieser Gruppe sind völlig inoperabel. Es kann nur noch eine Probelaparatomie in Frage kommen. Die Carcinomausdehnung hat die Grenze des Beckenraumes bereits überschritten und ist in die Bauchhöhle vorgedrungen. Ausgedehnte Peritonealcarcinosen und Netzmetastasen bleiben in der Bauchhöhle zurück. Dieser Gruppe gehören auch die Fälle mit zusätzlicher Pleuracarcinose an. Sie umfaßt insgesamt 26 Patienten.

Halbjahresüberlebenszeiten

Als untere Grenze für einen Palliativeffekt wählen wir eine Mindestüberlebenszeit von sechs Monaten. Betrachten wir unsere Ergebnisse unter diesem Gesichtspunkt, so ergeben sich die in Tabelle 5 (s.S. 40) dargestellten Halbjahresüberlebenszeiten.

Eine graphische Darstellung der Behandlungserfolge mit Radiogold im Vergleich mit den Fällen von Ovarialcarcinomen, die vor der Einführung des Au¹⁹⁸ behandelt wurden, gibt die Abbildung 3 (s.S. 41).

Tabelle 5

Vergleich der Palliativerfolge der mit und ohne Radiogold behandelten Ovarialcarcinome:

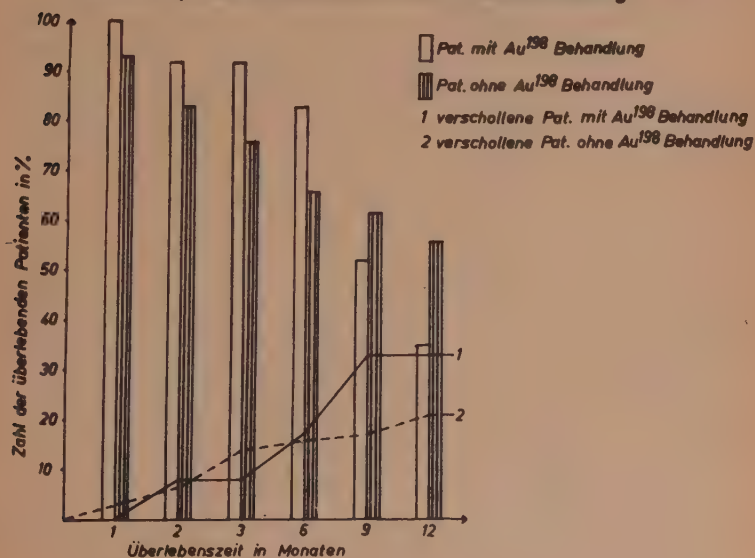
Gruppe	Überlebende mit Au ¹⁹⁸ -Therapie	Überlebende ohne Au ¹⁹⁸ -Therapie
I	83 %	66 %
II	57 %	15 %
III	41,7%	10 %

Beim Stadium I (Abb. 3, S. 41) finden wir einen sicheren Palliativerfolg von 83 % überlebenden Patienten; die Halbjahresüberlebenszeit beträgt bei den gleichgelagerten Fällen ohne Radiogoldbehandlung jedoch nur 66 %. Die Kurve 1 stellt den Anteil der verschollenen Patienten dar, die Radiogold erhalten haben. Unter "verschollenen Patienten" verstehen wir alle diejenigen, die sich zum festgesetzten Termin nicht zur Kontrolluntersuchung bei uns eingefunden haben. Weiterhin gehören hierzu alle die Fälle, bei denen die Beobachtungszeit nicht ausreichend war, da sie bereits wenige Monate nach Behandlungsbeginn statistisch erfaßt wurden. Die mit Radiogold behandelten Verschollenen erweisen sich besonders in den Gruppen I und II erfahrungsgemäß als überlebend, da diese Patienten auf Grund ihres Wohlbefindens den Weg zur Nachuntersuchung sehr oft aufschieben oder unterlassen. Neben dieser Tatsache der praktischen Erfahrung spricht zu einem beträchtlichen Prozentsatz die Zugehörigkeit zu den Verschollenen infolge nicht ausreichender Beobachtungszeit nach statistischem Ermessen und klinischer

Abbildung 3

Gruppe I

Relative Überlebenszeiten bei Ovarial-Carcinom nach makroskopisch radikaler Operation mit-und ohne Au^{198} Nachbehandlung



Erfahrung für ein Überleben der zu dieser Gruppe gehörenden und mit Radiogold behandelten Patienten. Dies geht auch in anschaulicher Weise aus dem Anstieg der Verschollenenzahl bei gleichzeitigem Abfall des Anteils der Überlebenden hervor. Das bedeutet, daß der weitaus größte Teil der verschollenen und mit Radiogold behandelten Patienten zu den Überlebenden gezählt werden muß. Die Kurve 2 dient der Darstellung der verschollenen Ovarialcarcinom-Patienten, die ohne Radiogold behandelt worden sind; erfahrungsgemäß ist der Anteil der Überlebenden dieser Gruppe recht gering. Außerdem ist zu beobachten, daß diese Kurve bei sämtlichen graphischen Darstellungen im wesentlichen weit unter der Kurve 1 liegt.

Die graphische Darstellung des II. Stadiums (Abb.4, S.43) ergibt einen Palliativerfolg von 57 % der mit Radiogold behandelten Patienten; die ohne Radiogold behandelten Patienten überlebten nur zu 15 % die Zeit von sechs Monaten. Besonders interessant ist der steile Anstieg der Kurve 1, wodurch dieser Gruppe durch die 50 % der verschollenen Patienten eine beachtliche Überlebensrate --auch noch nach einem Jahr-- der mit Radiogold behandelten Patienten zukommt.

Das Stadium III (Abb. 5, S. 44) zeigt 42 % palliative Erfolge bei den Fällen, denen Radiogold instilliert worden ist; 10 % überlebten ohne Radiogold die Zeit eines halben Jahres. Nach neun Monaten steht das Verhältnis der mit und ohne Radiogold behandelten Patienten bereits auf 42 % : 0 %.

Abbildung 4

Gruppe II

Relative Überlebenszeiten bei Ovarial Carcinom nach nicht sicher radikaler Operation mit-und ohne Au^{198} Nachbehandlung

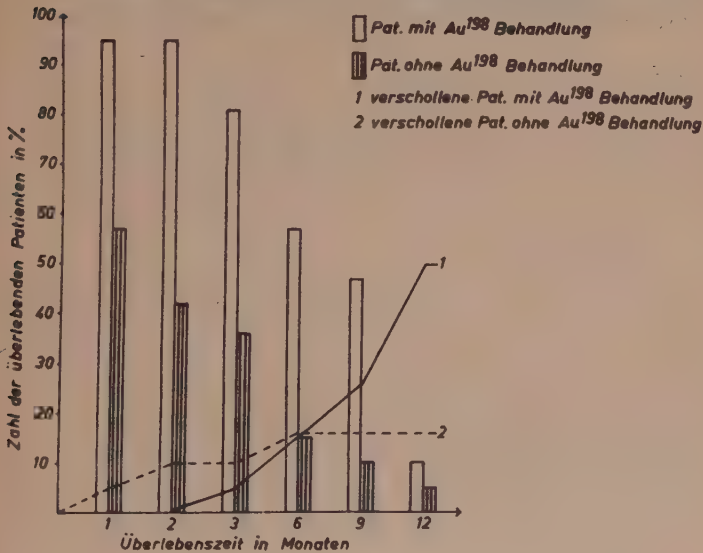
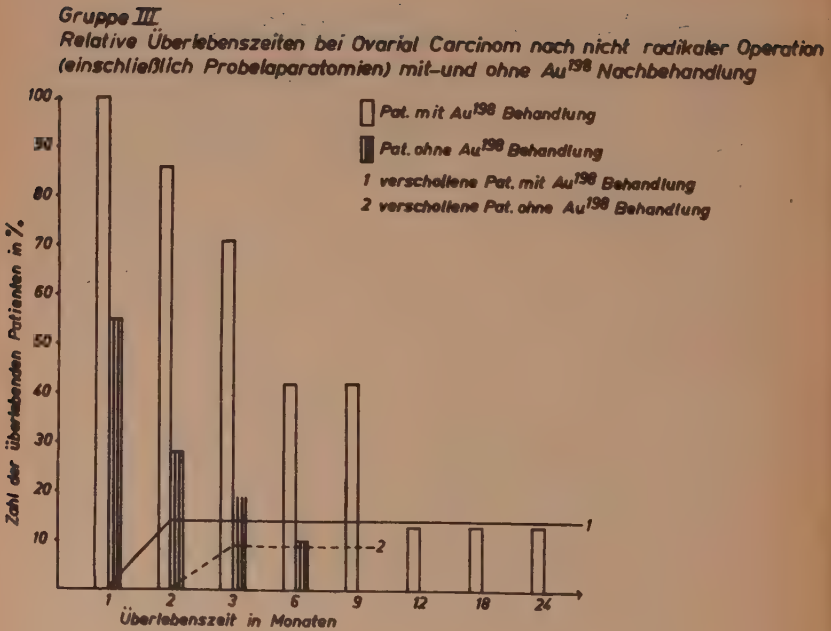


Abbildung 5



Nebenerscheinungen

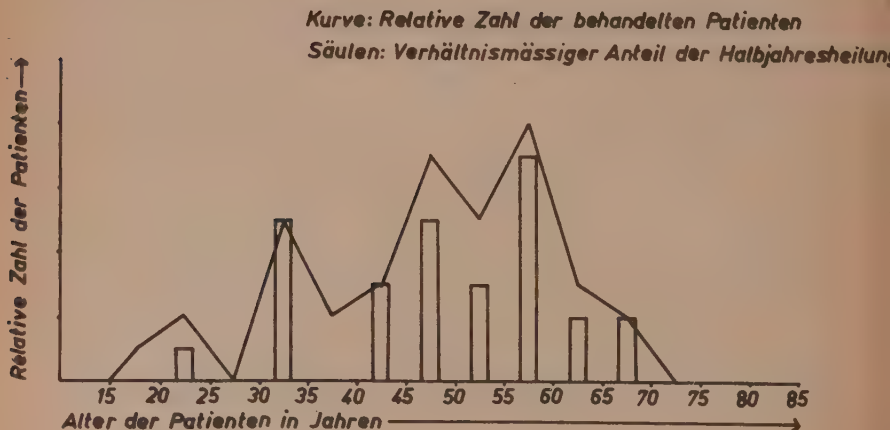
Ernsthafte Komplikationen, die mit den Radiogoldinjektionen im Zusammenhang stehen, sind an der Frauenklinik der Universität Giessen nicht beobachtet worden. Nebenerscheinungen geringeren Grades traten vor allem bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand auf. Die Beschwerden äußerten sich meist als Nausea, Erbrechen, Schmerzen, Fieber, Diarrhoe oder Obstipation. Von praktischem Interesse dürfte die Beobachtung der Tendenz der Hämoglobin- und Gewichtswerte nach der Radiogoldapplikation sein. Vergleichende Betrachtungen lassen eine strahlenbedingte Hämoglobinabnahme infolge der Radiogoldverabreichung nicht vermuten. Ähnlich steht es mit den Gewichtsveränderungen nach der Radiogoldbestrahlung. Hämoglobin und Gewicht fallen post injektionem vor allem bei einem von Anfang an vorherrschenden schlechten Allgemeinzustand des Patienten. Absinken des Hämoglobins spricht allgemein gegen den erwarteten Behandlungserfolg; jedoch sind auch vereinzelte Fälle mit Hämoglobinanstieg ad exitum gekommen. Eine prognostisch nahezu verbindliche Aussage vermag hingegen die Gewichtskurve zu machen. Treten im Verlaufe der Behandlung erhebliche Gewichtsverluste auf, so ist dies in der Regel als Signum mali ominis aufzufassen. Bei unserem gesamten Krankengut ließ sich eine einzige Patientin (Stadium III) ermitteln, die trotz nennenswerter Gewichtszunahme einige Monate nach der Radiogoldgabe (bei Verminderung der Hb-Werte) starb. Dieser atypische Gewichtsverlauf dürfte durch das klinisch festgestellte Weiterwachstum des Tumors bedingt sein.

Da von Allgemeinzustand, Tumorausbreitung, -lokalisation und Alter des Patienten die Erfolge der therapeutischen Maßnahmen entscheidend mitbestimmt werden, wird an der Universitäts-Frauenklinik Giessen so verfahren, daß die

Indikation zur operativen beziehungsweise radiologischen Behandlung der jeweiligen Reaktionslage und den Erfordernissen des Einzelfalles angepaßt wird. Eine signifikante Abhängigkeit der Behandlungsergebnisse vom jeweiligen Alter der Patienten ließ sich nicht mit Sicherheit feststellen. Die Abbildung 6 stellt diese Relation bei den mit Radiogold behandelten Patienten graphisch dar.

Abbildung 6

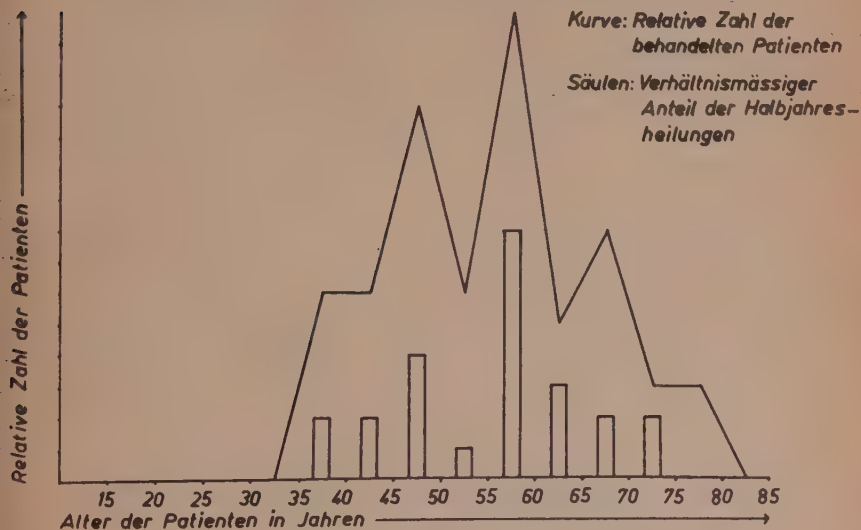
*Relation des jeweiligen Patientenalters zur Halbjahres-Überlebenszeit
bei den mit Au^{198} behandelten Ovarial-Carcinomen*



Daraus könnte man den Schluß ziehen, daß sich die Zahl der erreichten Palliativerfolge (dargestellt durch Säulen) dem prozentualen Gesamtanteil vor allem auf der Seite der jüngeren Patienten nähert. Dies zeigt sich zum Beispiel an dem besonders günstigen 100%igen palliativen Effekt der mit Au^{198} behandelten Ovarialcarcinompatienten im Alter von 30 bis 35 Jahren. Die Abbildung 7 zeigt die entsprechenden vorläufigen Sechsmonatsergebnisse bei den ohne Radiogold behandelten Kranken.

Abbildung 7

*Relation des jeweiligen Patientenalters zur Halbjahres-Überlebenszeit
bei den ohne Au^{198} behandelten Ovarial-Carcinomen*



Hier ist der Anteil der Palliativ ergebnisse in keinem Alter besonders hoch und bleibt im allgemeinen weit hinter der Patientenzahl. Die altersmäßigen Anteile zeigen sowohl bei den mit Radiogold behandelten Patienten, als auch bei den gleichgelagerten Fällen ohne eine Applikation des Isotops die gleichen Häufigkeitsspitzen zwischen 45 und 50 Jahren und zwischen 55 und 60 Jahren. Diese Tatsache spricht nur für die günstige Möglichkeit eines objektiven Vergleichs wirklich gleichgelagerter Fälle.

Zweifellos lassen sich beim Ovarialcarcinom vor allem dann die besten Heilergebnisse erzielen, wenn es gelingt, vor der Radiogoldtherapie die Radikaloperation vorzunehmen; dies geht auch aus den Erfolgszahlen des Stadiums I eindeutig hervor. Abgesehen von der Kenntnis frünzeitiger und noch nicht sichtbarer peritonealer Tumoraussaaten, die den Ausgang für Rezidive bilden können, ist das vergleichbare Zahlenmaterial Indikation genug, eine routinemäßige Anwendung von Radiogold auch bei "radikal" operierten Fällen ausnahmslos vorzunehmen.

Sehr überzeugend sind die Erfolgszahlen des II. Stadiums. Ganz besonders durch die Radiogoldbehandlung des Ovarialcarcinoms bei bereits erfolgter Metastasierung ließen sich Werte ermitteln, die eine therapeutische Nutzenanwendung dieses Strahlers geradezu gebieten. Es kann bezüglich der segensreichen Wirkung des radioaktiven Goldkolloids dem ärztlichen Denken nicht einerlei sein, ob 57 (%) oder nur 15 (%) Menschenleben erhalten werden!

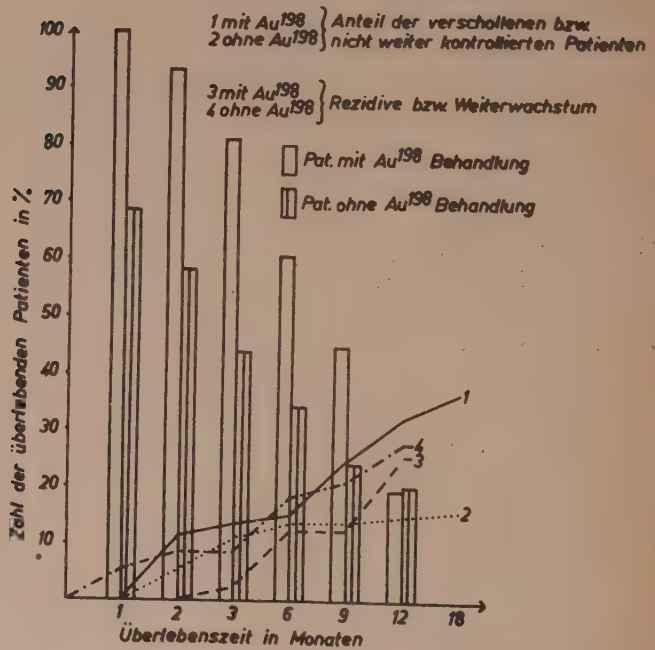
Bei dem prognostisch recht ungünstig liegenden Stadium III gehen die positiv zu wertenden Behandlungsergebnisse zum Teil in erfreulicher Weise über die palliativen

Erfolge hinaus (s. Abb. 5, S. 44). Durch eine praeoperative Bestrahlung war es in einigen Fällen möglich, inoperable Ovarialtumoren in den Zustand der lokalen Operabilität überzuführen. Im übrigen führte die intraperitoneale Applikation von Radiogold oft zu schlagartigem Sistieren der Ascitesbildung, zum mindesten ist es aber möglich gewesen, die Zahl der Ascitespunktionen zu verringern. Die metastatischen Tumorknoten werden nach der Radiogoldinjektion in der Regel kleiner und bilden sich teilweise sogar regressiv zurück. Die bei dieser Gruppe zum Teil zusätzlich auftretende Pleuritis carcinomatosa wird mit dem Radiogold durch meist zweimalige intrapleurale Instillation erfolgreich behandelt; es werden dabei ausgezeichnete lokale Ergebnisse mit klinischer Symptomenfreiheit erzielt. Die Anwendung von radioaktiven Goldhydrosolen erweist sich also nicht zuletzt bei den Patienten des Stadiums III als außerordentlich vorteilhaft; dafür sprechen neben dem überzeugenden Zahlenmaterial die morphologisch nachweisbaren katabolischen zum Zelltod führenden Veränderungen der Tumorzellen und der oft recht eindrucksvolle Effekt auf die Ascitesbildung.

Fassen wir die Ergebnisse der Radiogoldbehandlung des Ovarialcarcinoms aller drei Stadien zusammen, so können wir die Überlebenszeit in Monaten mit den Fällen vergleichen, denen nur die herkömmliche "klassische" Radiotherapie zugute kommen konnte. Die Gegenüberstellung wird durch die Abbildung 8 (S. 50) veranschaulicht. Aus dieser übersichtlichen Darstellung geht eindeutig hervor, daß der Durchschnitt der mit Radiogold behandelten verschollenen Patienten bedeutend höher als der entsprechende Anteil ohne Radiogoldtherapie liegt.

Abbildung 8

Relative Überlebenszeit bei Ovarial Carcinomen
mit- und ohne Au^{198} Nachbehandlung



Die Kurve 3 (Abb. 8, S. 50) zeigt durch ihren im wesentlichen unter der Kurve 4 gelegenen Verlauf, daß die Rezidive eindeutig bei den Fällen ohne eine Radiogoldmedikation überwiegen. Interessant ist auch bei der letztgenannten Gruppe das zum Teil von Anfang an unbeeinflußt gebliebene Tumorwachstum.

Vergleich der Behandlungsergebnisse

Der Versuch, die Ergebnisse, welche bei der Radiogoldtherapie des Ovarialcarcinoms mit radioaktiven Goldhydrosohlen an der Giessener Universitäts-Frauenklinik erzielt worden sind, mit den Werten anderer Autoren zu vergleichen, stößt auf verschiedene Schwierigkeiten. Im Vordergrund steht hier die möglicherweise verschiedene Zusammensetzung des Krankengutes, bedingt durch eine eventuell vorgenommene Auswahl der Fälle vor oder nach der Radiogoldmedikation. Im übrigen läßt sich ein Gruppenvergleich bei den hierfür angewandten diffizilen Definitionen nur durch eine Koordination der entsprechenden Stadien erreichen; sollen nun unsere Erfolgszahlen beispielsweise mit den Angaben von Müller in Beziehung gesetzt werden, so müssen wir den Versuch einer Gruppenangleichung unternehmen. Auf Grund der gegebenen Begriffsbestimmungen dürfte unser Stadium I den Stadien I und II von Müller weitgehend entsprechen. Das Stadium I stellt also bei Müller eine außerordentlich günstige Gruppe mit nur einseitigem Ovarialcarcinom dar; dadurch dürfte eine der Erklärungen für die unterschiedlichen Erfolgsziffern gegeben sein. Ein gewichtiger Grund, der die Angaben von Müller anders erscheinen läßt, liegt in der Existenz eines gewissen Anteils verschollener Patienten, deren Zahl bei unserem Material zum Teil beträchtlich ist. Stellen wir nun die Palliativergebnisse der jetzt einigermaßen vergleichbaren Stadien einander gegenüber, so ergeben sich die folgenden Werte (s. Tab. 6, S. 52).

Tabelle 6

Vergleich der Halbjahres-Überlebenszeiten
der mit Radiogold behandelten Ovarialcar-
cinomfälle der Universitäts-Frauenkliniken
Zürich und Giessen

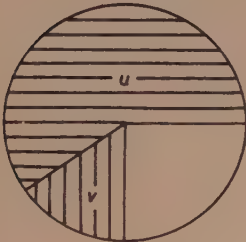
Prozentuale Anteile der Überlebenden			
Klinik Zürich		Klinik Giessen	
Stadium		Stadium	
I u. II	87,5%	I	83,4%
III	42 %	II	56,8%
IV u. V	59 %	III	41,7%

Bei den vorläufigen Ergebnissen müssen wir immer wieder von der Forderung ausgehen, die für das Vorliegen eines Palliativerfolges eine Mindestüberlebenszeit von sechs Monaten verlangt. Die Auswertung des gesamten mit Radiogold behandelten Krankengutes zeigt an der Göttinger Klinik 60 % (Hartl), in Giessen 60,06 % und bei Müller 69 % positiv zu wertender Ergebnisse. Die effektiven Erfolgszahlen der Giessener Klinik liegen allerdings über den angegebenen Werten; dies wird durch die Abbildungen 9 und 10 (S. 53) veranschaulicht. Die dem Anteil des Sektors U entsprechenden mit Radiogold behandelten Patienten der Abbildung 9 sind sicher überlebend, der Anteil des Sektors V hingegen ist bei weitem nicht sicher verstorben, sondern ist, wie oben erwähnt, und auf Grund besonderer örtlicher Verhältnisse größtenteils als überlebend zu werten.

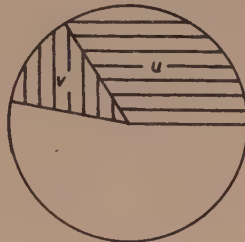
Abbildung 9

*Prozentuale Halbjahresüberlebenszeit bei den Gruppen I-III
unter Berücksichtigung der verschollenen Patienten*

mit Au^{198} -Behandlung



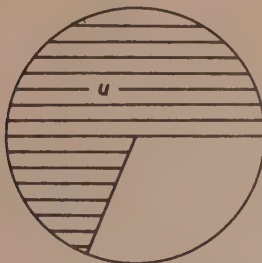
ohne Au^{198} -Behandlung



*u: nach einem halben Jahr noch überlebende Patienten
v: nach einem halben Jahr verschollene Patienten*

Abbildung 10

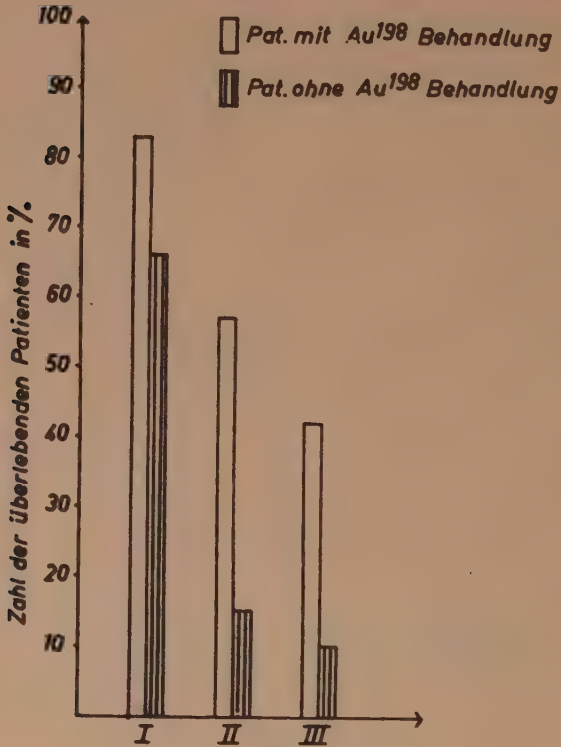
*Prozentuale Halbjahresüberlebenszeit der mit
 Au^{198} behandelten Ovarial-Carcinome (Müller)*



*u: nach einem halben Jahr noch überlebende
Patienten*

Abbildung 11

*Prozentzahl der überlebenden Patienten
aus der Gruppe I-III nach 6 Monaten*



Die Abbildung 11 zeigt noch einmal die überzeugenden Palliativerfolge, die bei der Behandlung des Ovarialcarcinoms mit Radiogold erzielt werden können.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Nach Darlegung der Notwendigkeit zur Verbesserung der gynäkologischen Bestrahlungen werden die physikalischen Eigenschaften des Radiogoldes (Au^{198}) beschrieben. Danach wird auf die in der gynäkologischen Strahlentherapie meist angewandte kolloidale Form des Isotops eingegangen; die günstigen biologischen Eigenschaften werden erörtert. Die Lokalisierung des Strahlers erfolgt nicht auf Grund einer spezifischen Affinität, wie sie bisher erst bei wenigen künstlichen radioaktiven Isotopen sicher ermittelt werden konnte, sondern durch gezielte Injektionsimplantation auf mechanischer Basis. Dadurch und infolge aktiv-histiocytärer Anreicherung des radioaktiven Materials im Lymphsystem, das dem Tumorausbreitungsgebiet entspricht, werden vollkommen neue Perspektiven der gynäkologischen Radiotherapie eröffnet. Der Verabreichungsmodus für die Indikationen der Gynäkologie ist vorwiegend die intracavitäre, also intraperitoneale beziehungsweise intrapleurale Applikation. Auch intratumorale Gaben werden direkt in das Geschwulstgewebe verabfolgt. Bei sämtlichen Injektionsarten ist eine äußerst vorteilhafte paraselektive Anreicherung der radioaktiven Substanz in den regionären Lymphknoten festzustellen. Falls Nebenerscheinungen nach der Radiogoldapplikation auftreten, entsprechen sie einen abgeschwächtem Strahlenkater. In den weiteren Ausführungen steht die Strahlentherapie des Ovarialcarcinoms im Vordergrund. Im einzelnen werden die an der Universitäts-Frauenklinik Giessen mit Radiogold erzielten Behandlungserfolge beschrieben.

Kurative Ergebnisse sind besonders bei frühzeitigem Behandlungsbeginn, jedoch teilweise auch noch nach erfolgter Aussaat zu erwarten. Bei weit fortgeschrittenen metastatischen Carcinosen ist meist nur noch mit Palliativeffekten zu rechnen. Die eindrucksvollen klinischen Ergebnisse und die überzeugenden Erfolgszahlen fordern geradezu, daß das radioaktive Goldkolloid mit seiner klaren Isotopenindikation zusammen mit der herkömmlichen Therapie beim Ovarialcarcinom aller Entwicklungsstadien ausnahmslos und routinemäßig zur Anwendung kommt. Durch das Au^{198} erfahren die klassischen operativen und strahlentherapeutischen Methoden in sinnvoller Weise eine Erweiterung. Somit ist die Möglichkeit der klinischen Anwendung dieses Strahlers als Fortschritt der Krebsbekämpfung zu bewerten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Allen W. M., Sherman A. J., Arneson A. N.
Amer. J. Obstetr. 68(1954) : 1433
2. Bauer K. H. Chirurg 29(1958) : 145
3. Botsford und Mitarbeiter
J. Amer. Ass. 151(1953) : 788
4. Elkins H. B., Keettel W. C.
Amer. J. Roentgenol. 75(1956) : 1117
5. Fellingner K. Strahlenther. 33(1955) : 175
6. Franke H. Lexikon der Physik
FrankH'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart 1959
Band I : 121, 417, 449, 632, 679; Band II : 1141
7. Gmelin L. Handbuch der anorganischen Chemie,
Goldband, Verlag Chemie G. m. b. H. Weinheim
1954 : 347, 354, 387, 393, 412, 427
8. Goldie H. und Mitarbeiter
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 80(1952) : 327
9. Hammer G., Jacob A., Hiller J., Strauß E.
Therapie der Gegenwart 93(1954) : 81
10. Hamperl H., Lehrbuch der allgemeinen Pathologie
und der pathologischen Anatomie
Springer - Verlag 1957 : 13
11. Hartl H. Strahlentherapie 36(1956) : 202
12. Hofmann D. Med. Klin. 51(1956) : 1245
13. Hofmann D. Ther. d. Gegenwart 98(1959) : 259

14. Hofmann D. Strahlenther. 111,2(1960) : 167
15. Hofmann D. und Clemens Geb. Fra. 20(1960) : 339
16. Hofmann-Credner D. Atompraxis 2(1956) : 425
17. Holzner H. Beitr. path. Anat. 114(1954) : 315
18. Kanitz H. R., Pfander F., Poppe H.
Strahlenther. 91(1954) : 208
19. Kent E. M. und Mitarbeiter
Arch. intern. Med. 94(1954) : 334
20. Kepp R. K. Grundlagen der Strahlentherapie
Georg Thieme Verlag Stuttgart
1952 : 132, 145, 148, 234, 260
21. Kepp R. K. Gynäkologische Strahlentherapie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1952
22. Kepp R. K., Hartl K., Müller K.
Deutsche Med. Wochenschr. 80(1955) : 19
23. Kepp R. K. Geb. Fra. 18(1958) : 10
24. Kerr H. D., Flocks R. K., Elkins H. B., Culp D.
Amer. J. Roentgenol. 69(1953) : 969
25. Kottmeier H. L., Moberger G.
Acta obstetr. gynec. Scand. 34(1955) : 1
26. Kuschinsky G. Taschenbuch der modernen Arznei-
behandlung, Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1958 : 278
27. Levin L. Gifte und Vergiftungen
G. Stilke Verlag Berlin 1929 : 312

28. Levis Ch. L. J. Faculty Radiologists Lond.
7(1955) : 17
29. Martius H. Lehrbuch der Gynäkologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1958 : 221
30. Müller J. H. Geb. Fra. 15(1955) : 975
31. Müller J. H., Rossier P. H.
Acta Radiol. 35(1951) : 449
32. Müller J. H. Deutsche Med. Wochenschr.
83(1958) : 2243
33. Nolan F. und Mitarbeiter
Amer. J. Roentgenol. 69(1953) : 805
34. Oeser H., Schlungbaum W., Mehl H. G.
Fortschr. Rö.-Strahl. 83(1955) : 792
35. Remold F., Siegert A., Stamm H.
Strahlenther. 94(1956) : 367
36. Roswit B. Am. J. Surg. 89(1955) : 538
37. Roussinow L. I. C. r. Acad. URSS
47(1945) : 333
38. Root S. W. und Mitarbeiter
Cancer Philadelphia 7(1954) : 856
39. Schwiegk H. Künstliche radioaktive Isotope
in Diagnostik und Therapie, Springer Verlag
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953
40. Segschneider P. P., Strobel E.
Münchn. Med. Wochenschr. 100(1958) : 2011

41. Sherman A. J., Nolan F., Allen W. M.
Amer. J. Roentgenol. 64(1950) : 75
42. Stoeckel W. Lehrbuch der Gynäkologie
Gustav Fischer Verlag Jena 1956
43. Swyngedanco J.
J. Radiol. Electrol. Arch. Elektr. med.
35(1954) : 95
44. Weisberger A. S. und Mitarbeiter
J. Amer. med. Assoc. 159(1955) : 1704
45. Werff J. Th. v. Nederl. Tijdschr.
Geneeskunde 99(1955) : 2706

LEBENS LAUF

Ich, Wolfgang Hackel, wurde am 27.I.1934 als Sohn des Fotografen Franz Hackel und seiner Ehefrau Anny, geborene Hokschi, in Nixdorf (Oberlausitz) geboren. Ab 1942 besuchte ich in meiner Geburtsstadt die Volksschule. Zur Oberschule ging ich in Elsterwerda, wo ich im Jahre 1953 die Hochschulreife erlangte. Im Herbst 1955 legte ich nach vier vorklinischen Semestern an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig die ärztliche Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1956/57 schrieb ich mich an der Justus Liebig Universität zu Giessen ein. Nach Beendigung meines Studiums gedenke ich in Giessen das medizinische Staatsexamen abzulegen und anschließend zu promovieren.

Giessen, Dezember 1959

